



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALESSANDRA RODRIGUES SILVA

**EFEITOS DO BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA-RENINA-
ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E
DISFUNÇÃO RENAL: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Brasília, 2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALESSANDRA RODRIGUES SILVA

**EFEITOS DO BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA-RENINA-
ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E
DISFUNÇÃO RENAL: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-
ANÁLISE.**

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO DE ASSIS ROCHA NEVES

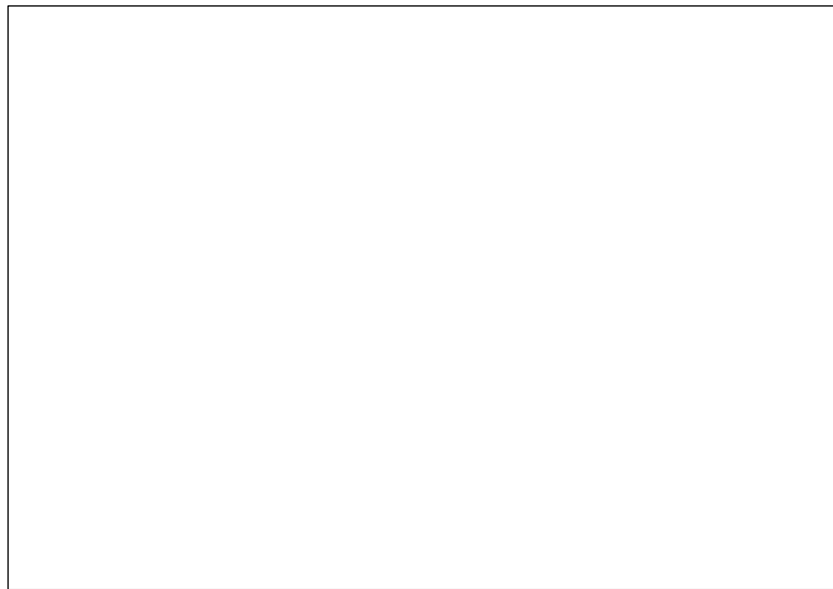
Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Fisiopatologia Médica.

Linha de Pesquisa: Prevalência, diagnóstico e prevenção de doenças crônico-degenerativas e genéticas.

Brasília, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA



ALESSANDRA RODRIGUES SILVA

EFEITOS DO BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DISFUNÇÃO RENAL:
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Francisco de Assis Rocha Neves
Presidente da banca
Universidade de Brasília

Professora Doutora Eliete Neves da Silva Guerra
Membro Titular
Universidade de Brasília

Professor Doutor José Carlos Quinaglia e Silva
Membro Titular (Externo ao Programa)
Escola Superior de Ciências da Saúde

Professora Doutora Flora Aparecida Milton
Membro Suplente
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho à Carolina
Taveira Amaral (in memoriam), amiga,
farmacêutica, querida, de coração meigo e
forte.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força espiritual para a realização deste trabalho.

A toda minha família pelo orgulho, encorajamento e apoio; ao meu filho, pela paciência e compreensão pelas horas que me ausentei durante o mestrado; à minha mãe, pela compreensão, ajuda e carinho especial ao longo desse percurso; à minha tia, Miriam Machado, pelo incentivo aos meus estudos; ao meu primo, Dr. André Bertran, pelo exemplo e motivação para ingressar nesse caminho acadêmico; ao Daniel Teixeira, namorado, companheiro e amigo, por compartilhar dos momentos de felicidade e pela paciência e carinho nos momentos difíceis.

Ao Prof.Dr. Francisco de Assis Rocha Neves pelo grande apoio, orientação e incentivo ao meu desenvolvimento intelectual e profissional.

Ao Me. Alexandre Goes Martini, pela parceria para a realização desse trabalho.

Às Prof^a. Dr^a. Eliete Neves da Silva Guerra e Prof^a. Dr^a. Graziela de Luca Canto por permitirem meu ingresso ao grupo de estudos de revisão sistemática enriquecendo meus conhecimentos para realização deste trabalho. Esta parceria fortaleceu a introdução dessa nova metodologia de pesquisa na Faculdade de Ciências de Saúde (FS), proporcionando interações com os colegas das áreas de odontologia, nutrição, enfermagem e medicina.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, à Universidade de Brasília e, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo e desenvolvimento à pesquisa e pela concessão da bolsa de estudos.

RESUMO

O bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) vem sendo amplamente utilizado para tratamento da insuficiência cardíaca (Insf.C.), melhorando significativamente a morbi-mortalidade desses pacientes. Essa inibição pode ser feita com inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) ou inibidor direto da renina (IDR). A associação dos inibidores do SRA com intuito de bloquear o SRA mais efetivamente no tratamento da Insf.C. ainda é matéria controversa, já que efeitos adversos, como a piora da função renal são frequentes. Por essa razão, investigou-se, através da metodologia da revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR), os efeitos do uso do bloqueio duplo do SRA, BRA combinado a iECA ou alisquireno combinado à BRA ou iECA, em pacientes com Insf.C. portadores de disfunção renal. Foi realizada busca nos seguintes bancos de dados bibliográficos: Biblioteca Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS (Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde), PubMed e Web of Science. Registos de ensaios clínicos: ICTRP (*WHO International Clinical Trials Registry Platform*) e NCT (Clinicaltrials.gov). Literatura cinzenta: Google Scholar, OpenGrey. Outros: Pesquisa manual de bibliografias de estudos incluídos. Foram coletadas 4.608 referências não duplicadas, destas, apenas três ECR foram selecionados para metanálise, totalizando 13.680 pacientes. Os desfechos analisados foram morte, morte cardiovascular (CV) e hospitalização por Insf.C., piora aguda da função renal, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), eventos adversos (piora da função renal, hipotensão e hipercalemia). A metanálise para a morte mostrou que o grupo submetido ao bloqueio duplo apresentou um hazard ratio (HR) 0,92 (0,84-1,01), porém sem significância estatística (p 0,07). Por outro lado, a metanálise demonstrou que o bloqueio duplo do SRA diminuiu significativamente a morte CV e hospitalização por Insf.C. em 11% (HR 0,89 – 0,83-0,99; p 0,0006), sem diferença entre os pacientes com e sem disfunção renal, com estudos homogêneos (I^2 -33%). Além disso, quando comparados com a monoterapia, os pacientes que utilizaram o bloqueio duplo apresentaram um aumento de 29% no risco para piora da função renal, 35% para hipercalemia e 28% para hipotensão. A análise da descontinuação do tratamento por efeito adverso demonstrou que a combinação terapêutica levou 3,59% dos pacientes (vs. 2,34% em monoterapia) a descontinuar

por piora da função renal, 3,37% (vs.1,72% em monoterapia) por hipercalemia e, 2,56% (vs. 1,58% em monoterapia) por hipotensão. Há poucos ECR sobre o assunto, não sendo possível analisar os dados referentes à proteinúria e TFG_e ≥60 mL/min/1,73m² devido a ausência de dados. A metanálise demonstrou que o bloqueio duplo do SRA diminui o risco de morte CV e hospitalização por Insf.C.. Como os eventos adversos são monitoráveis por exames de rotina e, a grande maioria dos pacientes não descontinuou o tratamento, a recomendação para uso do bloqueio duplo não deve ser formalmente contraindicada, devendo-se levar em consideração a relação de custo-benefício individual de cada paciente para sua utilização.

Palavras-chave: Revisão sistemática; Metanálise; Insuficiência Cardíaca; Disfunção Renal.

ABSTRACT

Renin-angiotensin system (RAS) blockade has been widely used in heart failure (HF) treatment since it significantly improves the morbidity and mortality of these patients. Inhibition of RAS may be obtained by the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin II receptor blocker (ARB) or direct renin inhibitors (DRI). To effectively block RAS more efficiently in the treatment of patients with HF, it has been proposing the combination of two of these three classes of inhibitors. However, the use of double blockers RAS inhibitors in patients with HF is still controversial, since adverse effects such as worsening renal function are frequent. Therefore, it is critical to investigate the consequences of the use of double blocker RAS inhibitors, BRA combined with an ACEi or aliskiren in combination with BRA or an ACEi, in patients with HF that also display renal dysfunction, using the systematic review methodology. The search was performed in bibliography database: the Cochrane Library CENTRAL, EMBASE, LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), PubMed and Web of Science. Clinical trial registries: clinical trials: ICTRP (WHO International Clinical Trials Registry Platform) and NCT (Clinicaltrials.gov), Grey literature: Google Scholar, OpenGrey. Others: Handsearching of bibliographies from included studies. Of 4,608 nonduplicate records screened, three randomized trials were included for meta-analysis, totaling 13,680 patients. The outcomes analyzed were death, cardiovascular (CV) death or hospitalization, early worse renal function, estimated glomerular filtration rate (eGFR), adverse events (renal impairment, hypotension, and hyperkalemia). The meta-analysis for death showed that the patients submitted to double blocker RAS inhibitors displayed an HR of 0.92 (0.84-1.01), although this difference was not statistically significant (p 0.07). On the other hand, meta-analysis demonstrated that patients in use of double blockers RAS inhibitors showed a significantly reduced 11% of CV death or HF hospitalization (HR 0.89-0.83-0.99, p 0.0006) without difference between the groups of patients with and without renal dysfunction and homogeneous studies (I^2 -33%). Besides, when compared to patients treated with monotherapy, patients who used double-blockers exhibited a 29% increase in risk for renal impairment, 35% increase for hyperkalemia, and 28% increase for hypotension. The rate of discontinuation of treatment by adverse side-effect was higher in the combination therapy. Discontinuing due to renal

impairment occurred in 3.59% (vs. 2.34% in monotherapy) discontinuing due to hyperkalemia was 3.37% (vs. 1.72% in monotherapy) and, was 2.56% (vs. 1.58% monotherapy) for hypotension. There are few ECRs on the subject. It was not possible to analyze data regarding proteinuria and eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² due to lack of data. This meta-analysis demonstrated that dual blockade of RAS reduces the risk of CV death and HF hospitalization. Since adverse events are monitored by daily basis exams, and a large majority of patients did not discontinue treatment, the recommendation for the use of dual blockade inhibition of RAS should not be categorically contraindicated. It is recommended to evaluate the relationship of the cost-benefit ratio of each patient.

Keywords: Systematic review; Meta-analysis; Heart failure; Renal dysfunction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Custo Total - Internações 2015 por insuficiência cardíaca.....	19
Figura 2 - Morbidade hospitalar 2015 – Insuficiência cardíaca.	20
Figura 3 – Custo das internações por insuficiência cardíaca e insuficiência renal...21	
Figura 4 – Via do Sistema-Renina-Angiotensina (SRA).	26
Figura 5 – Efeitos da angiotensina II nos rins, coração, cérebro e vasos sanguíneos.	27
Figura 6 – Inibição da via do Sistema-Renina-Angiotensina (SRA).	29
Figura 7 - Lógica da estratégia de busca PIC;.	42
Figura 8 - Fluxograma das etapas da revisão sistemática.	58
Figura 9 - Gráfico do risco de viés. Apresentando a análise do risco de viés pela ferramenta <i>The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</i>	65
Figura 10 -Sumário do risco de viés. Apresentando a análise do risco de viés pela ferramenta <i>The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</i>	66
Figura 11 – Metanálise do evento morte com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).....	79
Figura 12 - Metanálise do evento morte com todos os participantes independente da função renal.....	80
Figura 13 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)	81
Figura 14 - Metanálise do evento adverso piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)	82

Figura 15 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).	83
Figura 16 - Metanálise do evento hipercalemia envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).....	84
Figura 17 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por hipercalemia envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).	85
Figura 18 - Metanálise do evento hipotensão envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).....	86
Figura 19 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por hipotensão envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).	87
Figura S1 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) com o estudo Val-HeFT desligado da análise por apresentar alta heterogeneidade.	136
Figura S2 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no modelo de efeito randômico.	137
Figura S3 - Metanálise de múltiplos tratamentos para comparar o efeito do bloqueio duplo no evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos com bloqueio duplo com BRA combinado a iECA e alisquireno combinado a BRA/iECA.	138

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estratégia de busca cochrane CENTRAL.	46
Tabela 2 - Estratégia de busca Embase.	47
Tabela 3 - Estratégia de busca LILACS.	48
Tabela 4 - Estratégia de busca PubMed.	49
Tabela 5 - Estratégia de busca Web of Science.....	50
Tabela 6 - Estratégia de busca NCT.	51
Tabela 7 - Estratégia de busca ICTRP	51
Tabela 8 - Estratégia de busca Google Scholar.	52
Tabela 9 - Estratégia de busca OpenGrey.	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Etiologia da insuficiência cardíaca (Insf.C.).....	22
Quadro 2 - Etiologia da doença renal crônica (DRC).	24
Quadro 3 - Descrição da estratégia PICOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa; significado e definição para cada acrônimo.	34
Quadro 4 - Principais critérios de seleção para os estudos os estudos incluídos.. ...	60
Quadro 5 - Resumo da aplicação da ferramenta de avaliação de viés <i>The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</i>	63
Quadro 6 - As características dos estudos incluídos.....	72
Quadro 7 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos morte e primeiro evento mórbido) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia.	73
Quadro 8 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para o desfecho morte cardiovascular (CV) hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia.....	74
Quadro 9 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos de eventos adversos (piora aguda da função renal, hipocalemia/ hipercalemia, hipotensão) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia.	75
Quadro 10 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para o desfecho alteração da a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia.	76
Quadro 11 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos de eventos adversos (piora da função renal,hipercalemia, hipocalemia) e a descontinuação do tratamento comparando a combinação terapêutica versus a monoterapia nos pacientes envolvidos nos estudos independente de função renal.	

Suplemento - Quadro S1 - Artigos excluídos e razão de exclusão (n=91).....	119
Suplemento - Quadro S2 - Artigos e estudos clinicos sem resumo ou texto completo disponíveis.	133
Suplemento - Quadro S3 - Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE	138

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A&HCI	- <i>Arts & Humanities Citation Index</i>
A.G.M	- Alexandre Goes Martini
A.R.S	- Alessandra Rodrigues Silva
ARIANA-CHF-RD	- <i>Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction</i>
ASTRONAUT	- <i>The Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes</i>
AT ₁ R	- Receptor de angiotensina II tipo 1.
AT ₂ R	- Receptor de angiotensina II tipo 2
ATMOSPHERE	- <i>The Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure</i>
AVP	- Vasopressina
BIREME	- Biblioteca Regional de Medicina
BRA	- Bloqueadores dos receptores AT ₁ de angiotensina II
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDR	- <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CHARM-Added	- <i>the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity–Added</i>
Chi ²	- Qui-quadrado
Cochrane CENTRAL	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CPCI-S	- <i>Conference Proceedings Citation Index- Science</i>
CPCI-SSH	- <i>Conference Proceedings Citation Index - Social Science & Humanities</i>
CV	- Cardiovascular
DeCS	- Descritores em Ciências da Saúde
df	- Graus de liberdade
DRC	- Doença renal crônica
ECA	- Enzima conversora da angiotensina
ECA2	- Enzima conversora de angiotensina 2
ELITE II	- <i>The Losartan Heart Failure Survival Study</i>

EMTREE	- <i>Embase subject headings</i>
EUA	- Estados Unidos da América
F.A.R.N	- Francisco de Assis Rocha Neves
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GRADE	- <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	- Hazard ratio
I ²	- Índice de importância da inconsistência de Higgs
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Intervalo de confiança
ICFEN	- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
ICFER	- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICTRP	- <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IDR	- Inibidor direto da renina
iECA	- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
INRA	- Inibidor da neprilisina e dos receptores de angiotensina
Insf.C.*	- Insuficiência Cardíaca
LCZ696	- Sacubitril associado à valsartana
LILACS	- <i>Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde</i>
MasR	- Receptor Mas
MDRD	- <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MESH	- <i>Medical Subject Headings</i>
NCBI	- <i>National Center for Biotechnology Information</i>
NCT	- <i>Number of clinical trial</i>
NIH	- <i>the National Institutes of Health</i>
NLM	- <i>U.S. National Library of Medicine</i>
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PRISMA	- Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PubMed	- <i>Public MEDLINE</i>

*Insf.C. foi definido como sigla para insuficiência cardíaca para não confundir com a sigla de intervalo de confiança (IC).

RevMan	- <i>Review Manager</i>
RR	- Risco relativo
RVP	- Resistência vascular periférica
SBN	- Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCI-EXPANDED	- <i>Science Citation Index Expanded</i>
SRA	- Sistema-Renina-Angiotensina
SRAA	- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SSCI	- <i>Social Sciences Citation Index</i>
TFGe	- Taxa de filtração glomerular estimada
Val-HeFT	- <i>The Valsartan Heart Failure Trial</i>
VALIANT	- <i>The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	19
1.1	EPIDEMIOLOGIA	19
1.2	DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (Insf.C.)	22
1.3	DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	23
1.4	SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA (SRA) NA FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA RENAL CRÔNICA.	25
1.5	INIBIÇÃO DO SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA	29
2.	OBJETIVOS	32
2.1	OBJETIVO GERAL:	32
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	32
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1	PROTOCOLO E REGISTRO	33
3.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	33
3.3	FONTES DE INFORMAÇÃO	36
3.4	BUSCA	41
3.5	SELEÇÕES DOS ESTUDOS	53
3.6	PROCESSOS DE COLETA DE DADOS E ITENS DE DADOS.....	53
3.7	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO.....	54
3.8	MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO	55
3.9	SÍNTESE DOS RESULTADOS	55
3.10.	RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	55
4.0	RESULTADOS.....	57
4.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	57
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	59
4.2.1	PARTICIPANTES	59
4.3	RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	62
4.4	RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS E SÍNTESE DE RESULTADOS.	67
5.	DISCUSSÃO	88

5.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS	88
5.2 LIMITAÇÕES	95
5 CONCLUSÃO	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
APÊNDICE	106
APÊNDICE A - Identificação dos descritores no PubMed para definição do paciente/população (P), segundo estratégia PICO.....	107
APÊNDICE B - Identificação dos descritores no PubMed para definição do paciente/população (P), segundo estratégia PICO.....	109
APÊNDICE C - Identificação dos descritores no PubMed para definição da intervenção/comparador (I) /(C), segundo estratégia PICO.....	113
APÊNDICE D – Detalhamento dos resultados obtidos na busca realizada no Embase sem a aplicação do filtro “Artigos”. Número total de documentos e o número para cada tipo de documento encontrado.	118
SUPLEMENTO	119
Suplemento - Quadro S1 -Artigos excluídos e razão de exclusão.....	119
Suplemento – Quadro S2 - Artigos e estudos clinicos sem resumo ou texto completo disponíveis.	133
Suplemento – Quadro S3 - Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE	133
Figura S1 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal	136
Figura S2 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no modelo de efeito randômico.....	137
Figura S3- Metanálise de múltiplos tratamentos para comparar o efeito do bloqueio duplo no evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos com bloqueio duplo com BRA combinado a iECA e alisquireno combinado a BRA/iECA.....	138
ANEXO	139
PRISMA 2009 Checklist.....	140